

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-112559

(43)公開日 平成5年(1993)5月7日

(51)IntCl ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 403/12	2 0 9	8829-4C		
A 6 1 K 31/505	A C L	7252-4C		
C 0 7 D 405/12	2 3 9	8829-4C		
409/12	2 3 9	8829-4C		

// (C 0 7 D 403/12

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-299822

(22)出願日 平成3年(1991)10月18日

(71)出願人 000191766

森下ルセル株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

(72)発明者 嶋村 浩

滋賀県神崎郡五箇荘町石馬寺308番26号

(72)発明者 寺島 幸司

滋賀県甲賀郡水口町古城が丘3番22号

(72)発明者 川瀬 明人

滋賀県野洲郡野洲町大字大篠原字石塚1823番1号

(72)発明者 石塚 泰博

滋賀県守山市横江町字休身295番8号

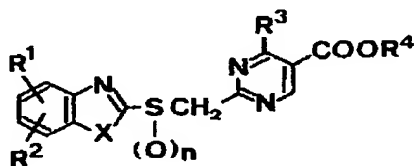
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体

(57)【要約】

【構成】

【化1】

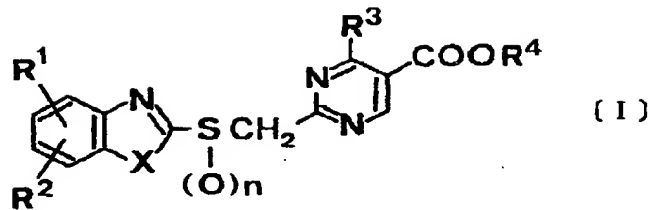


〔R¹, R²; 水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子等、R³; アミノ基、置換アミノ基又はモルホリノ基等、R⁴; 水素原子又は低級アルキル基、X; イミノ基、低級アルキル基で置換されたイミノ基、酸素原子又は硫黄原子、n; 0、1又は2〕で表される化合物、又はその塩。

【効果】 この化合物は胃酸分泌抑制作用と胃腸粘膜保護作用を併せ持ち、かつ毒性が低い抗消化性潰瘍薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕



〔式中、 R^1 、 R^2 は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 R^3 は R^5 NR^6 で示されるアミノ基（ R^5 、 R^6 は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、若しくは置換ベンジル基を示す。）又は少なくとも1個の窒素原子を含む飽和若しくは不飽和の複素環基であって置換若しくは非置換の複素環基（但し、ピリミジン核との結合位置は複素環中の窒素原子）を意味する。 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。 X は NR^7 （ R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示す。）、酸素原子又は硫黄原子を意味する。 n は0、1又は2を意味する。但し、 R^1 と R^2 がそれぞれ水素原子であり、 X がNH且つ n が1であって、 R^3 がN、N-ジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基又はモルホリノ基である場合を除く。〕で表される4-アミノ-5-ピリミジんカルボン酸誘導体、又は薬理学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗消化性潰瘍薬として有用な4-アミノ-5-ピリミジんカルボン酸誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】抗消化性潰瘍作用を有し、ベンズイミダゾール環とピリミジン環を併せ持つ化合物としては、特※

10※開昭61-85384号公報、特開昭61-205276号公報、特開平1-132581号公報等に記載の化合物が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の抗消化性潰瘍薬は、主として胃酸、ペプシン等の攻撃因子を抑制するものと、粘膜抵抗、細胞保護、血流、粘液等の防御因子を増強するものに大別することができ、病態によってそれぞれ使い分けられている。しかし、シメチジンに代表される攻撃因子抑制薬にはリバウンド現象である再発の問題が伴い、また、防御因子増強薬は種々使用されているが、効果の点で必ずしも十分とは言えない。したがって、本発明は、より効果的でより安全な抗消化性潰瘍薬を提供することを課題とする。

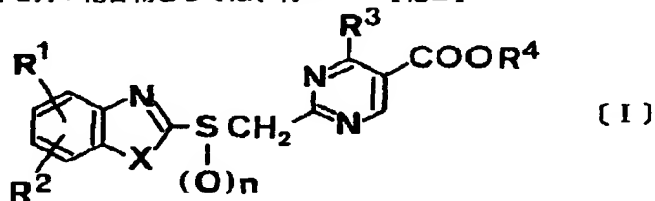
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究した結果、従来のピリミジン誘導体とは異なる新規な4-アミノ-5-ピリミジんカルボン酸誘導体及び薬理学的に許容されるその塩が、胃酸分泌抑制作用と胃腸粘膜保護作用を有し、かつ優れた $H^+ / K^+ ATPase$ の阻害作用（プロトンポンプ阻害作用）を有することを見出し、本発明を完成することができた。

【0005】すなわち、本発明は、下記一般式〔I〕で表される4-アミノ-5-ピリミジんカルボン酸誘導体及び薬理学的に許容されるその塩に関するものである。

【0006】

【化2】



【0007】〔式中、 R^1 、 R^2 は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 R^3 は R^5 NR^6 で示されるアミノ基（ R^5 、 R^6 は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低

★級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、若しくは置換ベンジル基を示す。）又は少なくとも1個の窒素原子を含む飽和若しくは不飽和の複素環基であって置換若しくは非置換の複素環基（但し、ピリミジン核との結合位置は複素環中の窒素原子）を意味する。 R^4 は水素原子又は

低級アルキル基を意味する。XはNR⁷ (R⁷ は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を意味する。nは0、1又は2を意味する。但し、R¹とR² がそれぞれ水素原子であり、XがNH且つnが1であって、R³ がN、N-ジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基又はモルホリノ基である場合を除く。]

【0008】上記一般式〔I〕におけるR¹、R²、R³、R⁴、X及び薬理的に許容される塩の具体例を以下の如く示すことができる。R¹、R²としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が好ましく、ベンゼン核の5位乃至6位に置換していることが望ましい。

【0009】R³ がR⁵ NR⁶ で示されるアミノ基の場合のR⁵、R⁶としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ターシャルブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、フェニル基、ベンジル基等が好ましい。また、R³ が複素環の場合の例としては、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、3、5-ジメチルピペリジノ基、モルホリノ基、2、6-ジメチルモルホリノ基、チオモルホリノ基、1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-フェニル-1-ピペラジニル基、4-ベンジル-1-ピペラジニル基、イミダゾ-1-イル基、1、2、4-トリアゾ-1-イル基、テトラゾ-1-イル基、1-ピロリル基等を挙げることができる。

【0010】R⁴ としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ターシャルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が好ましい。

【0011】XがNR⁷ の場合のR⁷ としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が好ましい。

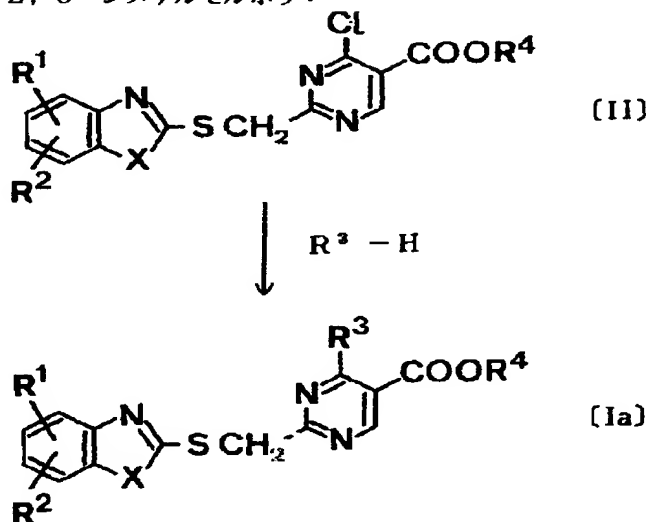
【0012】薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等との塩、さらに、化合物によってはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等との塩を挙げることができる。

【0013】また、本発明に含まれる化合物の中には水和物となったり、立体異性体が存在するものがある。

【0014】本発明化合物〔I〕は種々の方法で製造できるが、代表的な方法を挙げれば以下の通りである。

【0015】

【化3】



【0016】〔式中、R¹、R²、R³及びXは前記と同じであり、R⁴は低級アルキル基を意味する。なお、化合物〔Ia〕は本発明化合物〔I〕に含まれるエステル体であって、nが0の場合を意味する。〕

本発明化合物〔Ia〕は、化合物〔II〕と式R³-Hで※50

※表されるアミン類又はそのアルカリ金属塩を、通常、溶媒中で反応させることにより製造できる。反応に用いる溶媒は、反応させるアミン類を過剰に使用し溶媒とすることもできるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、アセトン、塩化メチレン、

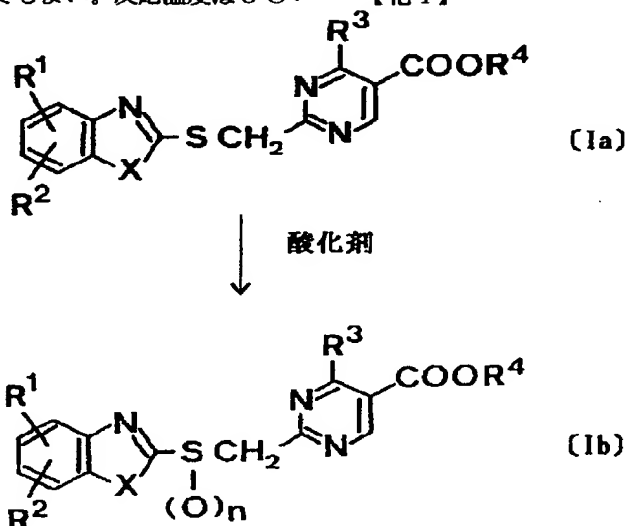
クロロホルム、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒あるいはそれらと水との混合溶媒が好ましい。この反応において生成する塩酸を捕捉するため、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5.6.0〕-7-ウンデセン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を存在させてもよい。反応温度は0℃*

*から溶媒の沸点程度が好ましく、反応時間は通常30分から48時間の範囲内である。

【0017】また、次の化4に示すように化合物〔Ia〕を常法に従って酸化することにより、本発明に含まれる化合物〔Ib〕を製造することができる。

【0018】

【化4】



【0019】〔式中、R¹、R²、R³及びXは前記と同じであり、R⁴は低級アルキル基、nは1又は2を意味する。〕

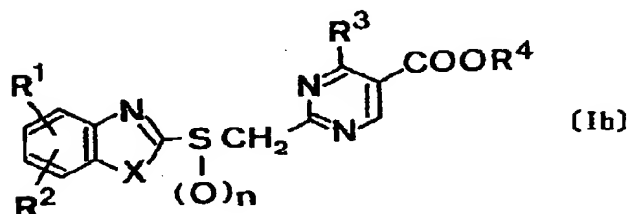
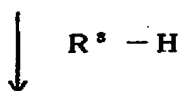
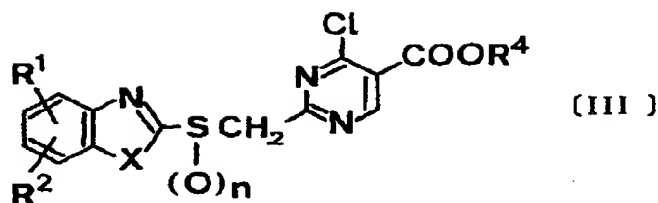
【0020】この反応に使用できる酸化剤としては、例えば過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、次亜塩素酸ナトリウム、亜臭素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸ナトリウム等を挙げることができ、その使用量としては、1〜5当量が好ましい。さらに使用できる溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、メタノール、エタノール、N、N-ジメチルホルムアミド※

※ド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒や水あるいはそれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は-10℃から30℃、反応時間は10分から24時間程度が好ましい。

【0021】化合物〔Ib〕は、また、次の化5に示すように化合物〔III〕と式R³-Hで表されるアミン類とを化3の場合と同様にして製造できる。

【0022】

【化5】



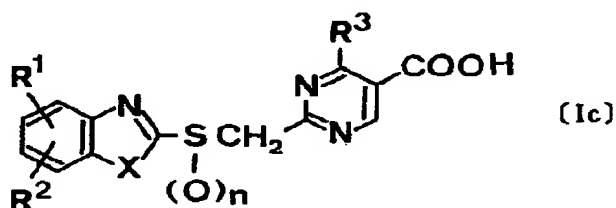
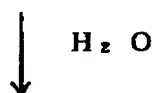
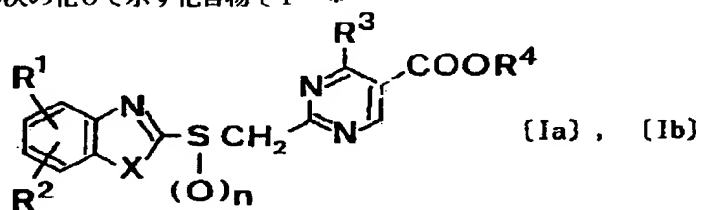
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は前記と同じであり、 R^4 は低級アルキル基を意味し、 n は 1 又は 2 を意味する。〕

【0023】本発明化合物〔I〕において R^4 が水素原子である化合物、すなわち次の化6で示す化合物〔I

* c〕は、化合物〔I a〕又は化合物〔I b〕を常法に従って加水分解することにより製造できる。

【0024】

【化6】



【0025】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は前記と同じであり、 R^4 は低級アルキル基を意味し、 n は 0、1 又は 2 を意味する。〕

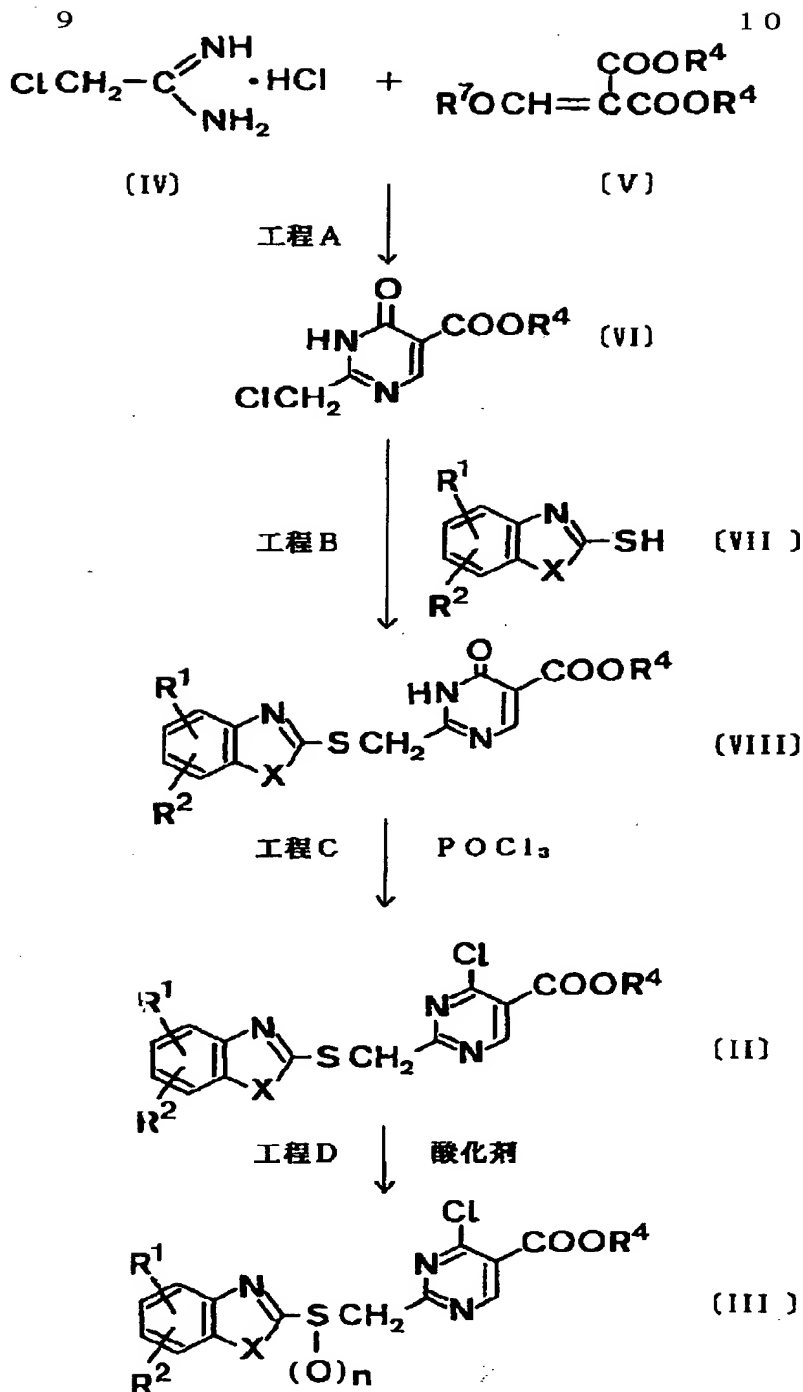
【0026】以上の如くして得られた本発明化合物〔I a〕、〔I b〕及び〔I c〕の薬理的に許容される塩は、常法に従って容易に製造できる。

※

※【0027】前記反応において原料として用いた化合物〔II〕及び〔III〕は、以下の方法により製造することができる。

【0028】

【化7】



【0029】〔式中、R¹、R²及びXは前記と同じであり、R⁴は低級アルキル基を意味し、R⁸は水素原子又は低級アルキル基を意味する。〕

【0030】先ず原料化合物〔IV〕は、ジャーナル オブ オルガニッケミストリー (Jornal of Organic Chemistry), 26巻, 412 (1961) に記載の方法に従って得ることができ

＊る。

【0031】工程A

化合物〔VI〕は、原料化合物〔IV〕と化合物〔V〕を塩基の存在下、無溶媒又は溶媒中で反応させることにより製造できる。この反応に使用できる塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシ

*50

11

ド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その使用割合は、化合物〔IV〕に対して通常1〜4倍モルである。また、溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水或いはこれらの混合溶媒が好適に使用できる。反応温度は0℃から溶媒の沸点程度でよく、反応時間は通常2〜24時間である。

【0032】工程B

化合物〔VII〕は、化合物〔VI〕と化合物〔VII〕を上記と同様に反応させて製造できる。

【0033】工程C

化合物〔II〕は、化合物〔VIII〕とオキシ塩化リンを反応させることにより得ることができる。反応は通常テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の有機溶媒中で行い、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基を添加してもよい。反応温度は室温から溶媒の沸点程度がよく、反応時間は通常0.5〜24時間である。

【0034】工程D

化合物〔III〕は、化合物〔II〕を前記化4の方法と同様にして酸化することにより製造できる。

【0035】本発明化合物〔I〕及び薬理学的に許容されるその塩は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃腸粘膜保護作用、 $H^+ / K^+ ATPase$ 阻害作用を示し安全性も高いことから、人又は動物の消化性潰瘍の治療薬又は予防薬として有用である。前記消化性潰瘍には、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、ゾリンガー-エリソン症候群、吻合部潰瘍、逆流性食道炎等が含まれる。本発明化合物〔I〕又は薬理学的に許容されるその塩を上記の医薬として用いる場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は患者の病態、年齢、体重、用いる化合物、投与経路等によって異なるが、通常、成人1日当り5〜1500mg、好ましくは20〜800mgの範囲内で適宜増減し、1日1回又は数回に分けて投与できる。

【0036】本発明化合物〔I〕又は薬理学的に許容されるその塩の製剤化に際し、特に困難はなく、公知の方法に準拠すればよい。すなわち 上記例示のような経口用固形剤は、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を用い、常法にしたがって製造できる。賦形剤としては、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、二酸化ケイ素、ソルビット、ノンパレル等が使用できる。結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリ

12

ドン等が使用できる。崩壊剤としては、澱粉、寒天、ゼラチン、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デキストリン等が使用できる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が使用できる。その他着色剤や矯味矯臭剤は医薬品添加物として許可されているものは何れも使用できる。錠剤、顆粒剤等には糖衣、ゼラチン衣等のコーティングを施してもよい。また、注射剤も常法に従って蒸留水、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を適宜用いて容易に製造できる。

【0037】〔参考例1〕クロロアセトアミジン塩酸塩83gとエトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル139.2gをエタノール1300mlに溶解し、氷水浴中で冷却、攪拌下、水酸化ナトリウムの40%水溶液130mlを1時間で滴下した。引き続き室温で4時間攪拌した後、濃塩酸70mlを10分間で滴下した。次に溶媒を減圧留去し、残渣に水1000mlを加え、室温で10分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して2-クロロメチル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル104g (収率75%)を得た。

【0038】融点: 169〜170℃

IR (nujol 法) $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$: 2300〜2700 (NH)、1740, 1640 (C=O) Mass m/z : 216 (M^+).

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.27 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.23 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.52 (2H, s, -CH₂Cl), 8.50 (1H, s, pyrimidine-H), 12.5〜13.5 (1H, bs, NH).

元素分析 (C₈ H₉ Cl N₂ O₃)

理論値 (%): C, 44.36; H, 4.19; N, 12.93

実測値 (%): C, 44.30; H, 4.19; N, 12.73

【0039】〔参考例2〕エタノール200mlに水酸化ナトリウムの40%水溶液6.6mlを加え、さらに2-メルカプトベンズイミダゾール9.83gを加えて溶解した。この溶液に2-クロロメチル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル11.81gを加えて15時間攪拌した。引き続き60℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却し、水200mlを加えて10分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗後N, N-ジメチルホルムアミドとエタノールの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル16.8g (収率93%)を得た。

【0040】融点: 205〜206℃

IR (nujol 法) $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 2500〜2700 (NH)、1740, 1660 (C=O)

13

Mass m/z : 330 (M^+).

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz, $-OCH_2C$ H₃), 4.20 (2H, q, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 4.50 (2H, s, $-SCH_2-$), 7.10~7.18 (2H, m, benzene-H), 7.40~7.48 (2H, m, benzene-H), 8.43 (1H, s, pyrimidine-H), 12.0~14.0 (2H, bs, NH, NH).

14

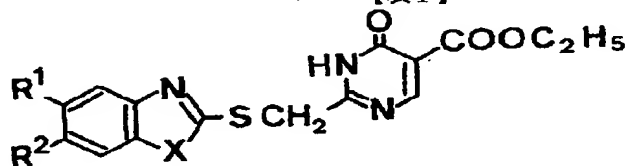
* 元素分析 ($C_{15}H_{14}N_4O_3S$)

理論値 (%): C, 54.53; H, 4.27; N, 16.96

実測値 (%): C, 54.70; H, 4.41; N, 16.64

【0041】〔参考例3~10〕参考例2と同様にして得られた化合物を一括して表1に示した。

【表1】



参考例	R ¹	R ²	X	融点 (°C)
3	H	H	O	172 ~ 174
4	H	H	S	148 ~ 150
5	CH ₃	CH ₃	NH	249 ~ 251
6	Cl	H	NH	240 ~ 242
7	CF ₃	H	NH	258 ~ 260
8	H	H	NCH ₃	155 ~ 156
9	CH ₃	H	NH	224 ~ 225
10	OCH ₃	H	NH	221 ~ 223

【0042】〔参考例11〕アセトニトリル100mlに2-〔(ベンズオキサゾール-2-イル)チオメチル]-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル17.3gを懸濁し、N,N-ジメチルアニリン9.7gとオキシ塩化リン11.7mlを加え60℃で2時間撹拌した。次にアセトニトリルを減圧留去した後、残留物を塩化メチレンに溶解し氷水を加えた。10分間撹拌後、有機層を分離し、5%塩酸で洗浄し、水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。次いで塩化メチレンを減圧留去し、残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルの混液から再結晶して2-〔(ベンズオキサゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル15.4g (収率84%)を得た。

【0043】融点: 105~106℃

IR (nujol 法) ν_{max} cm^{-1} : 1740 (C=O)Mass m/z : 349 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J=7$ Hz, $-OCH_2C$ H₃), 4.35 (2H, q, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 4.95 (2H, s, $-SCH_2-$), 7.25~7.40 (2H, m, benzene-H), 7.55~7.70 (2H, m, benzene-H), 9.18 (1H, s, pyrimidine-H).

元素分析 ($C_{15}H_{12}ClN_3O_3S$)

※理論値 (%): C, 51.51; H, 3.46; N, 12.01

実測値 (%): C, 51.62; H, 3.41; N, 11.93

【0044】〔参考例12〕参考例11と同様にして、2-〔(ベンズチアゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを76%の収率で得た。融点: 93~94℃。

【0045】〔参考例13〕アセトニトリル200mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル26gを懸濁し、オキシ塩化リン14.4mlを加えて30分間加熱還流した。次にアセトニトリルを減圧留去し、残渣に塩化メチレンと氷水を加え、水酸化ナトリウムの40%水溶液にて中和した。有機層を分離し、塩化メチレンを減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランとイソプロピルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル24.5g (収率89%)を得た。

【0046】融点: 133~135℃

IR (nujol 法) ν_{max} cm^{-1} : 3350 (NH), 1720

(C=O)

※50

15

Mass m/z: 348 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂C H₃), 4.35 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.85 (2H, s, -SCH₂-), 7.10 ~ 7.15 (2H, m, benzene-H), 7.40 ~ 7.45 (2H, m, benzene-H), 9.14 (1H, s, pyrimidine-H), 12.0 ~ 13.5 (2H, bs, NH).

元素分析 (C₁₅H₁₃ClN₄O₂S)

*

16

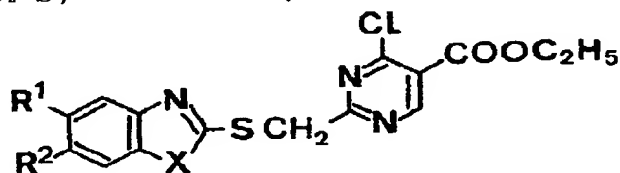
*理論値(%) : C, 51.65 ; H, 3.76 ; N, 16.06

実測値(%) : C, 51.40 ; H, 3.83 ; N, 15.87

【0047】〔参考例14~19〕参考例13と同様に
して得られた化合物を一括して表2に示した。

【0048】

【表2】



参考例	R ¹	R ²	X	融点(°C)
14	CH ₃	H	NH	112~113
15	OCH ₃	H	NH	67~68
16	Cl	H	NH	164~165
17	CF ₃	H	NH	153~154
18	CH ₃	CH ₃	NH	118~119
19	H	H	NCH ₃	125~126

【0049】〔参考例20〕N, N-ジメチルホルムアミド5mlと塩化メチレン100mlの混合溶媒に2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル10.5gを溶解し、氷冷撹拌下、8.0%メチレン過安息香酸6.80gを塩化メチレン50mlに溶解した液を1時間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液10mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液30mlを加えて撹拌し、有機層を分離した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を減圧留去し、残渣を塩化メチレンと酢酸エチルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル9.3g(収率85%)を得た。

【0050】融点: 155~157°C

IR (nujol 法) ν_{max} cm⁻¹: 3260 (NH), 1730 (C=O)Mass m/z: 364 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.33 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂C H₃), 4.36 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.95及び5.10 (2H, d 及び d, J=13.3Hz, -SOCH₂-), 7.25 ~ 7.35 (2H, m, benzene-H), 7.55 ~ 7.75 (2H, m, benzene-H), 9.13 (1H, s, pyrimidine-H), 13.59 (1H, s, NH).

元素分析 (C₁₅H₁₃ClN₄O₃S)

*理論値(%) : C, 49.39 ; H, 3.59 ; N, 15.36

実測値(%) : C, 49.47 ; H, 3.47 ; N, 15.29

【0051】〔実施例1〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.5gを溶解し、氷水浴中で冷却、撹拌下、メチルアミンの40%水溶液2mlを加えた。次に室温で1時間撹拌した後、反応溶液を減圧乾固し、残渣に水を加えて洗浄した。結晶をろ取し、エタノールとイソプロピルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-メチルアミノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.2g(収率89%)を得た。

【0052】融点: 105~107°C

IR (nujol 法) ν_{max} cm⁻¹: 3360, 2700~3300 (NH), 1690 (C=O)Mass m/z: 343 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂C H₃), 2.87 (3H, d, J=4.8Hz, -NHCH₃), 4.39 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.60 (2H, s, -SCH₂-), 7.10 ~ 7.15 (2H, m, benzene-H), 7.40 ~ 7.48 (2H, m, benzene-H), 8.21 (1H, q, J=4.8Hz, -NHCH₃), 8.68 (1H, s, pyrimidine-H), 11.5 ~ 13.5 (1H, bs, NH).

元素分析 (C₁₆H₁₇N₅O₂S · H₂O)

*理論値(%) : C, 53.17 ; H, 5.30 ; N, 19.38

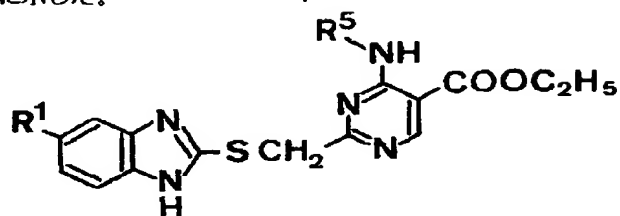
実測値(%) : C, 53.17 ; H, 5.43 ; N, 19.66

*【0054】

【0053】〔実施例2〜5〕実施例1と同様にして得られた化合物を一括して表3に示した。

【表3】

*



実施例	R ¹	R ⁵	融点(°C)	IR(cm ⁻¹) (C=O)	Mass(m/z) (M ⁺)	NMR(δ) (C ⁶ -H)
2	H	H	225~227	1700	329	8.73
3	H	C ₂ H ₅	161~162	1700	357	8.69
4	CH ₃	CH ₃	103~105	1700	357	8.68
5	OCH ₃	CH ₃	127~128	1700	373	8.68

【0055】〔実施例6〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3gを溶解し、氷水浴中で冷却、攪拌下、n-プロピルアミン2mlを加えた。次に室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて結晶化させた。濾取した結晶を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-(n-プロピルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.0g(収率84%)を得た。

【0056】融点: 113~115°C

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹: 3350, 3300 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z: 371 (m⁺)

※

※NMR (DMSO-d₆) δ: 0.77 (3H, t, J=7.5Hz, -NHCH₂CH₂CH₃), 1.30 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 1.43 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₃), 3.29 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₃), 4.28 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.59 (2H, s, -SCH₂-), 7.05~7.15 (2H, m, benzene-H), 7.35~7.50 (2H, m, benzene-H), 8.25 (1H, t, J=5.5Hz, -NHCH₂CH₂CH₃), 8.69 (1H, s, pyrimidine-H), 12.61 (1H, bs, NH).

元素分析 (C₁₈H₂₁N₅O₂S)

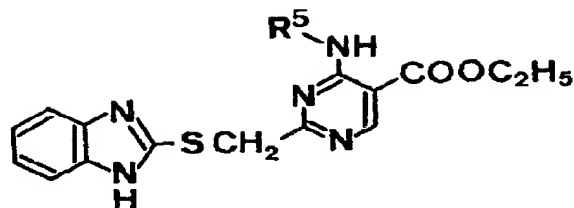
理論値(%) : C, 58.20 ; H, 5.70 ; N, 18.85

実測値(%) : C, 58.01 ; H, 5.89 ; N, 18.74

【0057】〔実施例7〜10〕実施例6と同様にして得られた化合物を一括して表4に示した。

【0058】

【表4】



実施例	R ⁵	融点(°C)	IR(cm ⁻¹) (C=O)	Mass(m/z) (M ⁺)	NMR(δ) (C ⁶ -H)
7	cyclopropyl	154~155	1700	369	8.71
8	CH ₂ CH=CH ₂	135~137	1700	369	8.72
9	CH ₂ C=CH	197~198	1700	367	8.76
10	CH ₂ CH ₂ OH	218~219	1700	373	8.71

【0059】〔実施例11〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.49gを溶解し、氷水浴中で冷却、攪拌下、n-ブチルアミン3mlを加えた。次に室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレンと水を加えて溶解した。有機層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。塩化メチレンを減圧留去し、残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-(n-ブチルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.5g(収率65%)を得た。

【0060】融点: 88~89℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹: 3450, 2600~3200 (NH), 1720(C=O)

* Mass m/z: 385 (M⁺)

20 NMR (DMSO-d₆) δ: 0.81 (3H, t, J=7.3Hz, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.06~1.47 (4H, m, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.30 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 3.36 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.29 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.59 (2H, s, -SC₂H₅), 7.05~7.15 (2H, m, benzene-H), 7.30~7.60 (2H, m, benzene-H), 8.23 (1H, t, J=5.7Hz, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃), 8.69 (1H, s, pyrimidine-H), 12.62 (1H, s, NH).

元素分析 (C₁₉H₂₃N₅O₂S)

理論値(%): C, 59.20; H, 6.01; N, 18.17

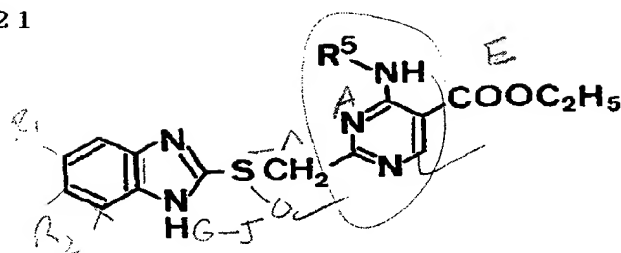
実測値(%): C, 59.12; H, 6.27; N, 18.13

【0061】〔実施例12~19〕実施例11と同様にして得られた化合物を一括して表5に示した。

【0062】

【表5】

*



実施例	R ⁵	融点 (°C)	IR (cm ⁻¹) (C=O)	Mass (m/z) (M ⁺)	NMR (δ) (C ⁶ -H)
1 2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	128~129	1700	3 9 9	8.69
1 3	cyclopentyl	139~141	1700	3 9 7	8.70
1 4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	131~132	1700	4 1 3	8.69
1 5	cyclohexyl	146~147	1700	4 1 1	8.71
1 6	benzyl	159~161	1700	4 1 9	8.73
1 7	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	116~117	1690	3 8 7	8.71
1 8	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	109~110	1690	4 0 1	8.71
1 9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	83~ 85	1690	4 0 1	8.70

【0063】〔実施例20〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.49gを溶解し、tert-ブチルアミン3mlを加えた。次いで50℃にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物に塩化メチレンと水を加えて溶解した。有機層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。塩化メチレンを減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとn-ヘキサン等の等量混合液で溶出）により精製し、2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-〔(tert-ブチルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.1g（収率80%）を得た。

【0064】融点：85~89℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹ : 3330, 2600~2800 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z : 385 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 1.36 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.28 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.66 (2H, s, -SCH₂-), 7.05~7.15 (2H, m, benzene-H), 7.25~7.55 (2H, m, benzene-H), 8.23 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, pyrimidine-H), 12.62 (1H, bs, NH).

元素分析 (C₁₉H₂₃N₅O₂S)

理論値 (%) : C, 59.20 ; H, 6.01 ; N, 18.17

実測値 (%) : C, 59.30 ; H, 6.22 ; N, 17.85

【0065】〔実施例21〕テトラヒドロフラン30mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオ

*メチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.79gを溶解し、トリエチルアミン1gとアニリン0.84gを加え、50℃にて3時間攪拌した。次いで反応溶液を減圧乾固し、残渣に水を加えて洗浄した。固形物をろ取した後、エタノールから再結晶して4-アニリノ-2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.7g（収率84%）を得た。

【0066】融点：179~180℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹ : 2500~3100 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z : 405 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.37 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.70 (2H, s, -SCH₂-), 7.00~7.65 (9H, m, benzene-H), 8.90 (1H, s, pyrimidine-H), 10.18 (1H, s, NH), 12.66 (1H, s, NH).

40 元素分析 (C₂₁H₁₉N₅O₂S)

理論値 (%) : C, 62.21 ; H, 4.72 ; N, 17.27

実測値 (%) : C, 62.19 ; H, 4.85 ; N, 17.60

【0067】〔実施例22〕テトラヒドロフラン30mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.48gを溶解し、氷冷攪拌下、ジメチルアミンの50%水溶液3mlを加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に塩化メチレンと水を加えて溶解した。有機層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。塩化メチレンを減圧留去後、残

23

24

渣を酢酸エチルとジエチルエーテルから再結晶して2-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-ジメチルアミノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.0g(79%)を得た。

【0068】融点: 128~130℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3180 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z : 357 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),

2.95 (6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

*3), 4.60 (2H, s, $-\text{SCH}_2-$), 7.10~7.14 (2H, m, benzene-H), 7.42~7.46 (2H, m, benzene-H), 8.49 (1H, s, pyrimidine-H), 12.0~13.5 (1H, bs, NH).

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$)

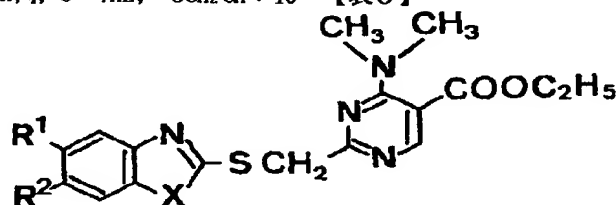
理論値(%): C, 57.13; H, 5.36; N, 19.59

実測値(%): C, 57.00; H, 5.50; N, 19.50

【0069】〔実施例23~30〕実施例22と同様にして得られた化合物を一括して表6に示した。

【0070】

【表6】



実施例	R ¹	R ²	X	融点(°C)	IR(cm^{-1}) (C=O)	Mass(m/z) (M^+)	NMR(δ) ($\text{C}^6\text{-H}$)
23	CH ₃	H	NH	121~122	1720	371	8.48
24	CH ₃	CH ₃	NH	149~150	1720	385	8.48
25	OCH ₃	H	NH	91~93	1720	387	8.49
26	Cl	H	NH	171~172	1720	391	8.48
27	CF ₃	H	NH	167~168	1720	425	8.49
28	H	H	NCH ₃	120~121	1715	371	8.48
29	H	H	O	112~113	1710	358	8.49
30	H	H	S	88~89	1710	374	8.50

【0071】〔実施例31〕テトラヒドロフラン50mlに4-クロロ-2-[(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.0gを溶解し、氷冷撹拌下、モルホリン2.1gを加えた。室温で1時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に塩化メチレンと水を加えて溶解した。有機層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶して2-[(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-モルホリノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.7g(収率80%)を得た。

【0072】融点: 133~134℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3250 (NH), 1710 (C※

※=O)

Mass m/z : 427 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),

2.27 (3H, s, CH₃), 2.28 (3H, s, CH₃), 3.40~3.50 (8H, m,

morpholine-H), 4.26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.55

(2H, s, $-\text{SCH}_2-$), 7.15 (1H, s, benzene-H), 7.27 (1H, s, be

nzene-H), 8.55 (1H, s, pyrimidine-H), 12.37 (1H, s, N

H).

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$)

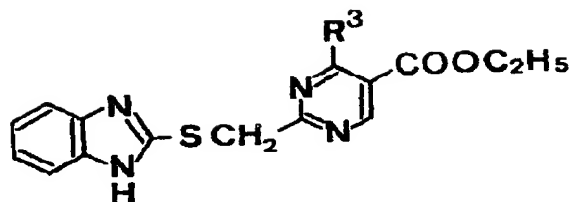
理論値(%): C, 59.00; H, 5.89; N, 16.38

実測値(%): C, 58.96; H, 5.90; N, 16.26

【0073】〔実施例32~49〕実施例31と同様にして得られた化合物を表7に示した。

【0074】

【表7】



実施例	R ³	融点(°C)	IR(cm ⁻¹) (C=O)	Mass(m/z) (M ⁺)	NMR(δ) (C ⁶ -H)
3 2	CH ₃ CH ₂ NCH ₃	109~111	1710	3 7 1	8.46
3 3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -N-CH ₃	119~121	1710	3 8 5	8.47
3 4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N-CH ₃	117~119	1710	3 9 9	8.46
3 5	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -N-CH ₃	131~133	1710	3 9 9	8.48
3 6	cyclohexyl-N-CH ₃	153~154	1720	4 2 5	8.48
3 7	HOCH ₂ CH ₂ -N-CH ₃	146~147	1720	3 8 7	8.46
3 8	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -N-CH ₃	108~109	1690	4 0 1	8.48
3 9	N(CH ₂ CH ₃) ₂	81~ 83	1720	3 8 5	8.39
4 0	N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	73~ 75	1720	4 1 3	8.41
4 1	N[CH ₂ CH(CH ₃) ₂] ₂	112 ~115	1710	4 4 1	8.44
4 2	1-pyrrolidiny	131~132	1720	3 8 3	8.47
4 3	piperidino	79~ 80	1720	3 9 7	8.48
4 4	3,5-dimethylpiperidino	122~124	1720	4 2 5	8.47
4 5	morpholino	151~152	1720	3 9 9	8.56
4 6	2,6-dimethylmorpholino	70~ 75	1720	4 2 7	8.56
4 7	thiomorphorino	135~136	1720	4 1 5	8.55
4 8	4-methyl-1-piperaziny	116~119	1710	4 1 2	8.53
4 9	4-phenyl-1-piperaziny	174~176	1710	4 7 4	8.57

【0075】〔実施例50〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル3.49gを溶解し、ジ-n-ブチルアミン4mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物に塩化メチレンを加えて溶解した。この溶液を水洗、乾燥後、塩化メチレンを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとn-ヘキサン等の等量混合液で溶出）により精製し、油状の2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-（ジ-n-ブチルアミノ）-5-ピリ

40*ミジンカルボン酸エチルエステル4.0g（収率91%）を得た。

【0076】IR (film法) ν_{\max} cm⁻¹: 3150 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z: 441 (M⁺)

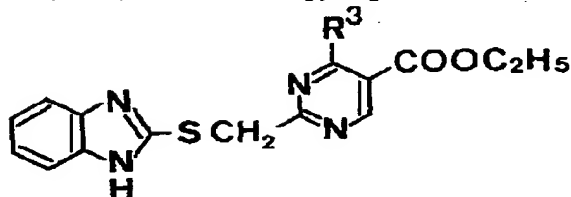
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.80 [6H, t, J=6.5Hz, -N(CH₂CH₂CH₃)₂], 1.31 [3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃], 1.00 ~ 1.60 [8H, m, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂], 3.34 [4H, t, J=6.5Hz, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂], 4.26 [2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃], 4.60 [2H, s, -SCH₂-], 7.05~7.15 [2H, m, benzene-H], 7.34 ~ 7.51 [2H, m, benzene-H], 8.41 [1H, s, pyrimidine-

H), 12.60 (1H, s, NH).

元素分析 (C₂₃H₃₁N₅O₂S)

理論値 (%) : C, 62.56 ; H, 7.08 ; N, 15.86

実測値 (%) : C, 62.72 ; H, 7.29 ; N, 15.65 *



実施例	R ³	融点 (°C)	IR (cm ⁻¹) (C=O)	Mass (m/z) (M ⁺)	NMR (δ) (C ⁶ -H)
5 1	phenyl-N-CH ₃	74~76	1730	419	8.37
5 2	benzyl-N-CH ₃	114~116	1730	433	8.53
5 3	phenyl-N-CH ₂ CH ₃	72~77	1730	433	8.34

【0079】〔実施例54〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル3.49gを溶解し、ジイソプロピルアミン5mlを加えて48時間還流した。次に溶媒を留去し、残留物に塩化メチレンを加えて溶解した。この溶液を水洗、乾燥後、塩化メチレンを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとn-ヘキサン等の等量混合液で溶出）により精製し、2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-ジイソプロピルアミノ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル1.6g（収率39%）を得た。

【0080】融点：131~132℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹ : 3180 (NH), 1720 (C=O)Mass m/z : 413 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 1.29 [12H, d, J=7Hz, -N[CH(CH₃)₂]₂], 3.50~3.70 [2H, m, -N[CH(CH₃)₂]₂], 4.25 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.62 (2H, s, -SCH₂-), 7.05~7.15 (2H, m, benzene-H), 7.25~7.50 (2H, m, benzene-H), 8.34 (1H, s, pyrimidine-H), 12.61 (1H, s, NH).

元素分析 (C₂₁H₂₇N₅O₂S)

理論値 (%) : C, 60.99 ; H, 6.58 ; N, 16.94

実測値 (%) : C, 61.07 ; H, 6.99 ; N, 16.83

【0081】〔実施例55〕テトラヒドロフラン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-クロロ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル3.31gを溶解し、イミダゾール3.06gを加え、60℃にて3時間撹拌した。冷後水50mlを※50

*【0077】〔実施例51~53〕実施例50と同様にして得られた化合物を表8に示した。

【0078】

【表8】

※加えて析出した結晶を濾取し、水洗した。N, N-ジメチルホルムアミドと水との混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-〔(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル3.2g（収率89%）を得た。

【0082】融点：196~198℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹ : 1720 (C=O)Mass m/z : 380 (M⁺)

30 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.23 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.30 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.87 (2H, s, -SCH₂-), 7.07 (1H, s, imidazole-H), 7.10~7.20 (2H, m, benzene-H), 7.25~7.55 (2H, m, benzene-H), 7.52 (1H, s, imidazole-H), 8.12 (1H, s, pyrimidine-H), 9.22 (1H, s, imidazole-H), 12.66 (1H, s, NH).

元素分析 (C₁₈H₁₆N₆O₂S)

理論値 (%) : C, 56.83 ; H, 4.24 ; N, 22.09

実測値 (%) : C, 56.75 ; H, 4.06 ; N, 22.13

40 【0083】〔実施例56〕エタノール20mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-ジメチルアミノ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル3.57gを溶解し、1Nの水酸化ナトリウム水溶液20mlを加えて60℃にて1時間撹拌した。次いでエタノールを減圧留去し、残留物に塩化ナトリウムの10%水溶液10mlを加え、10%塩酸にて中和後氷冷し、析出した結晶を濾取して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-ジメチルアミノ-5-ビリミジンカルボン酸2.1g（収率64%）を得た。

【0084】融点：142~144℃

29

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3150 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z : 329 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.97 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 4.60 (2H, s, $-\text{SCH}_2-$), 7.00~7.20 (2H, m, benzene-H), 7.40~7.50 (2H, m, benzene-H), 8.50 (1H, s, pyrimidine-H), 12.0~14.00 (2H, bs, NH 及び COOH).

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$)

理論値 (%): C, 54.70; H, 4.59; N, 21.26

実測値 (%): C, 54.40; H, 4.74; N, 21.00

【0085】〔実施例57〕N, N-ジメチルホルムアミド30mlに4-アミノ-2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.98gを溶解し、氷冷搅拌下、80%m-クロロ過安息香酸1.36gを塩化メチレン20mlに溶解した液を30分間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液5mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10ml、及び水50mlを加えて搅拌し、析出した結晶を浮取した。水洗後、エタノールとクロロホルムの混液から再結晶して4-アミノ-2-

30

* [(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.6g (収率78%)を得た。

【0086】融点: 181~183°C

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3380, 3300, 3200 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z : 345 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{C}$

H_3), 4.30 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.63 及び 4.69

10 (2H, d 及び d, $J=13.7\text{Hz}$, $-\text{SOCH}_2-$), 7.25~7.40 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.80 (2H, m, benzene-H), 7.71 (1H, bs, NH), 8.21 (1H, bs, NH), 8.70 (1H, s, pyrimidine-H), 13.66 (1H, bs, NH).

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$)

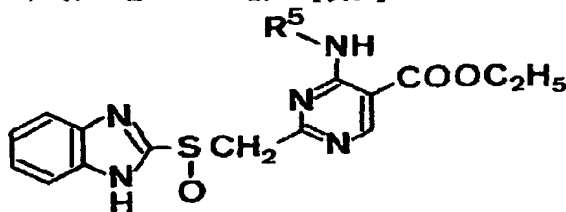
理論値 (%): C, 52.16; H, 4.38; N, 20.28

実測値 (%): C, 51.92; H, 4.16; N, 20.38

【0087】〔実施例58~59〕実施例57と同様にして得られた化合物を表9に示した。

【0088】

*20 【表9】



実施例	R ⁵	融点(°C)	IR(cm^{-1}) (C=O)	Mass(m/z) (M^+)	NMR(δ) ($\text{C}^6\text{-H}$)
58	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	173~174	1700	383	8.74
59	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	186~189	1700	389	8.69

【0089】〔実施例60〕N, N-ジメチルホルムアミド30mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.28gを溶解し、氷冷搅拌下、80%m-クロロ過安息香酸1.36gを塩化メチレン20mlに溶解した液を30分間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液5mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10ml及び塩化メチレン30mlを加えて搅拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとクロロホルムの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル]-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.8g (収率76%)を得た。

【0090】融点: 161~163°C

※IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 1730 (C=O)

Mass m/z : 396 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.30 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.97 及び 5.06 (2H, d 及び d, $J=13.7\text{Hz}$, $-\text{SOCH}_2-$), 7.00 (1H, s, imidazole-H), 7.27 (1H, s, imidazole-H), 7.20~7.30 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.80 (2H, m, benzene-H), 7.95 (1H, s, pyrimidine-H), 9.22 (1H, s, imidazole-H), 13.60 (1H, bs, NH).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$)

理論値 (%): C, 54.54; H, 4.07; N, 21.20

実測値 (%): C, 54.32; H, 3.88; N, 21.25

【0091】〔実施例61〕N, N-ジメチルホルムアミド20mlと塩化メチレン20mlの混液に2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-〔N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]

※50

31

ー5ーピリミジンカルボン酸エチルエステル2.5gを溶解し、-10℃にて攪拌下、80%m-クロロ過安息香酸1.53gを塩化メチレン20mlに溶解した液を1時間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液5mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10mlを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとクロロホルムの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル〕-4-〔N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ〕-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.5g(収率58%)を得た。

【0092】融点:119~121℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3230 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z : 403 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{C}$ H_3), 2.90 (3H, s, NCH_3), 3.40~3.65 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.63 及び 4.74 (2H, d 及び d, $J=13.8\text{Hz}$, $-\text{SOCH}_2-$), 4.72 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$, NC $\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 7.20~7.40 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.85 (2H, m, benzene-H), 8.45 (1H, s, pyrimidine-H), 13.64 (1H, bs, NH).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$)

理論値 (%): C, 53.59; H, 5.25; N, 17.36

実測値 (%): C, 53.39; H, 4.98; N, 17.34

【0093】〔実施例62〕塩化メチレン30mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-(2-メトキシエチルアミノ)-5-ピリミ

32

ジンカルボン酸エチルエステル2.0gを溶解し、-10℃にて攪拌下、80%m-クロロ過安息香酸1.22gを塩化メチレン20mlに溶解した液を1時間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液10mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液30mlを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル〕-4-(2-メトキシエチルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.7g(収率82%)を得た。

【0094】融点:121~122℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm^{-1} : 3330 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z : 403 (M^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.22 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.20~3.45 (4H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 4.29 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.67 及び 4.77 (2H, d 及び d, $J=13.5\text{Hz}$, $-\text{SOCH}_2-$), 7.20~7.45 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.80 (2H, m, benzene-H), 8.29 (1H, bs, NH), 8.70 (1H, s, pyrimidine-H), 13.6 (1H, bs, NH).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$)

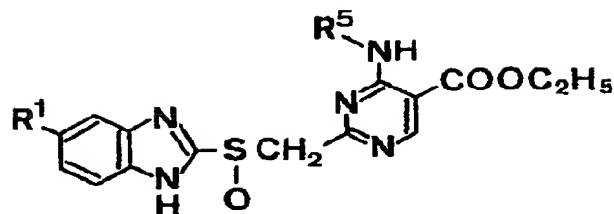
理論値 (%): C, 53.59; H, 5.25; N, 17.36

実測値 (%): C, 53.65; H, 5.59; N, 17.16

【0095】〔実施例63~79〕実施例62と同様にして得られた化合物を一括して表10に示した。

【0096】

【表10】



実施例	R ¹	R ⁵	融点 (°C)	IR (cm ⁻¹) (C=O)	Mass (m/z) (M ⁺)	NMR (δ) (C ⁶ -H)
63	H	CH ₃	170~171	1680	359	8.66
64	CH ₃	CH ₃	152~153	1680	373	8.66
65	OCH ₃	CH ₃	165~166	1690	389	8.66
66	H	CH ₂ CH ₃	129~130	1690	373	8.67
67	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	141~143	1690	387	8.68
68	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	118~120	1695	401	8.68
69	H	C(CH ₃) ₃	119~122	1695	401	8.72
70	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	121~122	1700	415	8.68
71	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	油状物	1700	429	8.68
72	H	cyclopropyl	130~132	1700	385	8.69
73	H	cyclopentyl	141~142	1690	413	8.69
74	H	cyclohexyl	174~175	1690	427	8.70
75	H	CH ₂ CH=CH ₂	138~140	1695	385	8.71
76	H	phenyl	167~169	1690	421	8.69
77	H	benzyl	164~165	1700	435	8.72
78	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	103~106	1700	417	8.70
79	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC#C	95~98	1695	417	8.68

【0097】〔実施例80〕塩化メチレン50mlに2-〔(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-ジメチルアミノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.7gを溶解し、-10℃にて攪拌下、80%m-クロロ過安息香酸1.1gを塩化メチレン20mlに溶解した液を1時間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液5mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液25mlを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル〕-4-ジメチルアミノ-5

*-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.1g(収率40.62%)を得た。

【0098】融点: 148~149℃

IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹: 3160 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z: 387 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 2.44 (3H, s, CH₃), 2.87 [6H, s, N(CH₃)₂], 4.28 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.60 及び 4.75 (2H, d 及び d, J=13.5Hz, -SOCH₂-), 7.13 (1H, m, benzene-H), 7.40~7.60 (2H, m, benzene-H), 8.47 (1H, s, pyrimidine-H), 13.48 (1H, bs, NH).

35

36

元素分析 (C₁₈H₂₁N₅O₃S)

理論値(%) : C, 55.80 ; H, 5.46 ; N, 18.08

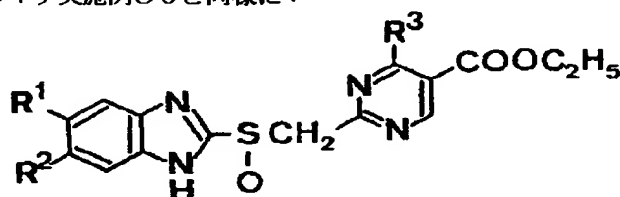
実測値(%) : C, 55.70 ; H, 5.66 ; N, 18.19

【0099】〔実施例81~97〕実施例80と同様に*

*して得られた化合物を一括して表11に示した。

【0100】

【表11】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点(°C)	IR(cm ⁻¹) (C=O)	Mass(m/z) (M ⁺)	NMR(δ) (C ⁶ -H)
81	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	171~173	1720	401	8.46
82	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	125~126	1720	403	8.47
83	Cl	H	N(CH ₃) ₂	160~162	1720	407	8.46
84	CF ₃	H	N(CH ₃) ₂	166~168	1720	441	8.46
85	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NCH ₃	131~133	1715	401	8.46
86	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NCH ₃	89~90	1715	415	8.46
87	H	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NCH ₃	94~95	1715	415	8.48
88	H	H	cyclohexyl-NCH ₃	123~125	1710	441	8.48
89	H	H	phenyl-NCH ₃	156~158	1730	435	8.35
90	H	H	benzyl-NCH ₃	145~146	1720	449	8.53
91	H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NCH ₃	85~87	1715	417	8.47
92	H	H	N(CH ₂ CH ₃) ₂	79~81	1720	401	8.39
93	H	H	phenyl-NCH ₂ CH ₃	155~156	1715	449	8.33
94	H	H	N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	131~132	1720	429	8.40
95	H	H	N[CH(CH ₃) ₂] ₂	160~163	1720	429	8.34
96	H	H	N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	98~99	1720	457	8.44
97	H	H	N[CH ₂ CH(CH ₃) ₂] ₂	114~116	1720	457	8.43

【0101】〔実施例98〕塩化メチレン50mlに2-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル5.0gを溶解し、-10℃にて攪拌下、80% m-クロロ過安息香酸3.09gを塩化メチレン60mlに溶解した液を1時間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液20mlと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液50mlを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を※50

※酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル]-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル4.4g(収率85%)を得た。

【0102】融点: 160~161℃

IR (nujol 法) ν_{max} cm⁻¹: 1715(C=O)Mass m/z: 399 (M⁺)NMR (DMSO-d₆) δ: 1.29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃),

37

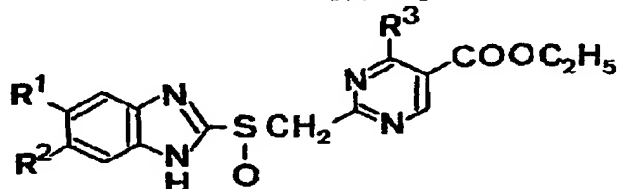
1.75 (4H, m, pyrrolidine-H), 3.15 (4H, m, pyrrolidine-H), 4.27 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.61 及び 4.75 (2H, d 及び d, J=13.5Hz, -SOCH₂-), 7.20 ~ 7.40 (2H, m, benzene-H), 7.50 ~ 7.80 (2H, m, benzene-H), 8.46 (1H, s, pyrimidine-H), 13.61 (1H, s, NH).
 元素分析 (C₁₉H₂₁N₅O₃S)

38

*理論値(%) : C, 57.13 ; H, 5.30 ; N, 17.53
 実測値(%) : C, 56.94 ; H, 5.60 ; N, 17.58
 【0103】〔実施例99~102〕実施例98と同様にして得られた化合物を一括して表12に示した。

【0104】

* 【表12】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点(°C)	IR(cm ⁻¹) (C=O)	Mass(m/z) (M ⁺)	NMR(δ) (C ⁶ -H)
99	H	H	piperidino	128~129	1720	413	8.46
100	CH ₃	CH ₃	morpholino	133~134	1710	427	8.55
101	H	H	3,5-dimethyl- piperidino	154~156	1715	441	8.48
102	H	H	2,6-dimethyl- morpholino	153~155	1715	443	8.55

【0105】〔実施例103〕実施例80と同様にして、4-ジメチルアミノ-2-〔(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを酸化し、4-ジメチルアミノ-2-〔(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを得た。

【0106】融点: 106~108°C
 IR (nujol 法) ν_{max} cm⁻¹: 1720 (C=O)
 Mass m/z: 387 (M⁺)
 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 2.87 [6H, s, -N(CH₃)₂], 4.04 (3H, s, CH₃), 4.27 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.83 及び 4.89 (2H, d 及び d, J=13.5Hz, -SOCH₂-), 7.30 ~ 7.50 (2H, m, benzene-H), 7.60 ~ 7.80 (2H, m, benzene-H), 8.45 (1H, s, pyrimidine-H).

元素分析 (C₁₈H₂₁N₅O₃S)

理論値(%) : C, 55.80 ; H, 5.46 ; N, 18.08

実測値(%) : C, 56.10 ; H, 5.75 ; N, 17.98

【0107】〔実施例104〕塩化メチレン30mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニルメチル]-4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.5gを溶解し、氷冷攪拌下、チオモルホリン0.9mlを加えた。室温で30分間攪拌した後、※50

※水洗した。次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニルメチル]-4-チオモルホリン-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.4g (収率79%)を得た。

【0108】融点: 144~146°C

IR (nujol 法) ν_{max} cm⁻¹: 3250 (NH), 1720 (C=O)

Mass m/z: 431 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 2.40 ~ 2.60 (4H, m, thiomorpholine-H), 3.40 ~ 3.60 (4H, m, thiomorpholine-H), 4.28 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.68 及び 4.78 (2H, d 及び d, J=13.4Hz, -SOCH₂-), 7.20 ~ 7.40 (2H, m, benzene-H), 7.50 ~ 7.80 (2H, m, benzene-H), 8.54 (1H, s, pyrimidine-H), 13.60 (1H, s, NH).

元素分析 (C₁₉H₂₁N₅O₃S₂)

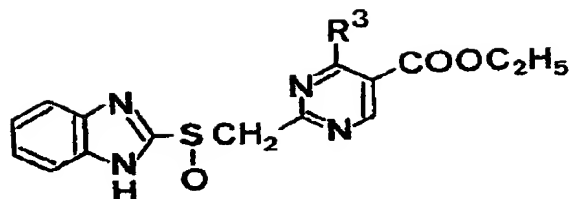
理論値(%) : C, 52.88 ; H, 4.90 ; N, 16.23

実測値(%) : C, 52.87 ; H, 4.85 ; N, 16.27

【0109】〔実施例105~106〕実施例104と同様にして得られた化合物を表13に示した。

【0110】

【表13】



実施例	R ³	融点(°C)	IR (cm ⁻¹) (C=O)	Mass (m/z) (M ⁺)	NMR (δ) (C ⁶ -H)
105	4-methyl-1-piperazinyl	112~114	1710	428	8.51
106	4-phenyl-1-piperazinyl	182~183	1705	490	8.55

【0111】〔実施例107〕塩化メチレン20mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-(2-メトキシエチルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル2.0gを溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10mlを加え、氷冷撹拌下、80%m-クロロ過安息香酸5.57gを塩化メチレン60mlに溶解した液を40分間で滴下した。次いでチオ硫酸ナトリウムの5%水溶液20mlを加え撹拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニルメチル〕-4-(2-メトキシエチルアミノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル0.7g(収率32%)を得た。

【0112】融点: 174~176°C
IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹: 3340 (NH), 1700 (C=O)

Mass m/z: 419 (M⁺)
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 2.70~3.10 (4H, m, -NHCH₂CH₂-), 3.12 (3H, s, -OCH₃), 4.28 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 5.00 (2H, s, -SO₂CH₂-), 7.30~7.50 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.90 (2H, m, benzene-H), 8.17 (1H, bs, NH), 8.65 (1H, s, pyrimidine-H), 13.85 (1H, bs, NH).

元素分析 (C₁₈H₂₁N₅O₅S)

理論値(%): C, 51.54; H, 5.05; N, 16.70

実測値(%): C, 51.44; H, 4.81; N, 16.43

【0113】〔実施例108〕塩化メチレン50mlに2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオメチル〕-4-ジメチルアミノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル1.7gを溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液17mlを加え、氷冷撹拌下、80%m-クロロ過安息香酸4.3gを加えた。室温にて4時間撹拌した後、チオ硫酸ナトリウムの5%水溶液20mlを加えて撹拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して2-〔(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニルメチル〕-4-ジメチルアミノ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル0.9g(収率49%)を得た。

【0114】融点: 176~178°C
IR (nujol 法) ν_{\max} cm⁻¹: 1720 (C=O)
Mass m/z: 389 (M⁺)

20 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 2.56 [6H, s, -N(CH₃)₂], 4.25 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4.98 (2H, s, -SO₂CH₂-), 7.35~7.50 (2H, m, benzene-H), 7.50~7.90 (2H, m, benzene-H), 8.41 (1H, s, pyrimidine-H), 13.85 (1H, s, NH).

元素分析 (C₁₇H₁₉N₅O₄S)

理論値(%): C, 52.43; H, 4.92; N, 17.98

実測値(%): C, 52.58; H, 4.73; N, 18.19

【0115】次に本発明化合物の製剤例につき記載する。

30 〔製剤例1〕実施例80の化合物、乳糖、コーンスターチ、微結晶セルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを万能撹拌機(品川工業所製)で混合した後、湿潤液(30%エタノール)を加えて造粒した。造粒物を乾燥、篩過(20メッシュ)した後、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム及びタルクを加えて混合し、ロータリー式錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を得た。

1錠(200mg)中の組成

実施例80の化合物	50mg
乳糖	60mg
コーンスターチ	40mg
微結晶セルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	8mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タルク	1mg

【0116】〔製剤例2〕流動造粒コーティング装置(フロイント産業製)中、錠剤温度45°C、給気温度55°Cの条件下、製剤例1で得た錠剤に下記組成の腸溶性液をコーティングし、1錠当たり230mgの腸溶性錠剤

41

を製造した。

腸溶性液の組成

オイドラギットL-30D	69.0mg (固形成分20.7mg)
ポリエチレングリコール6000	6.2mg
タルク	2.1mg
ツイーン80	1.0mg
水	0.28ml

【0117】〔製剤例3〕下記組成物をよく混合した後、湿潤液(30%エタノール)を加えて練合し、押出造粒機(不二パウダル社製、スクリーン径0.9mm)で造粒し、直ちにマルメライザー(不二パウダル社製)で整粒した後、乾燥、篩過して12~42メッシュの柱状顆粒を製造した。

柱状顆粒200mg中の組成

実施例80の化合物	50mg
乳糖	50mg
コーンスターチ	40mg
微結晶セルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg

【0118】〔製剤例4〕製剤例2と同様にして、製剤例3で得た柱状顆粒剤に下記組成の腸溶性液をコーティングし、腸溶性の柱状顆粒剤を得た。この顆粒剤260mgを1号ゼラチン硬カプセルに充填した。

腸溶性液の組成

オイドラギットL-30D	138.0mg (固形成分41.4mg)
ポリエチレングリコール6000	12.4mg
タルク	4.1mg
ツイーン80	2.1mg
水	0.28ml

腸溶性顆粒剤260mg中の組成

製剤例3の柱状顆粒剤	200mg
腸溶性皮膜	60mg
カプセル製剤の組成	
腸溶性柱状顆粒剤	260mg
1号ゼラチン硬カプセル	76mg

【0119】〔製剤例5〕実施例80の化合物、乳糖及びコーンスターチを混合し散布剤とした。さらに遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業製)に上記散布剤とノンバレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロースの4%水溶液を噴霧しながらコーティングし、球形顆粒を得た。この球形顆粒を乾燥後、篩過して12~32メッシュの顆粒剤を得た。

球形顆粒剤190mg中の組成

実施例80の化合物	50mg
-----------	------

42

ノンバレル	100mg
乳糖	20mg
コーンスターチ	18mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2mg

【0120】〔製剤例6〕製剤例2と同様にして、製剤例5で得た球形顆粒剤に下記組成の腸溶性液をコーティングし、腸溶性の球形顆粒剤を得た。この顆粒剤240mgを2号ゼラチン硬カプセルに充填した。

腸溶性液の組成

オイドラギットL-30D	104.7mg (固形成分31.4mg)
ポリエチレングリコール6000	5.4mg
タルク	11.6mg
ツイーン80	1.6mg
水	0.22ml

腸溶性顆粒剤240mg中の組成

製剤例5の球形顆粒剤	190mg
腸溶性皮膜	50mg

カプセル製剤の組成

腸溶性球形顆粒剤	240mg
2号ゼラチン硬カプセル	65mg

【0121】〔製剤例7〕実施例80の化合物6gを注射用蒸留水に分散し、1Nの水酸化ナトリウム水溶液16mlを加えて溶解した後、全量が300mlになるように注射用蒸留水を加え、常法により除菌ろ過した。得られた濾液1mlずつを滅菌した瓶に分注し、凍結乾燥後、密栓した。以上のようにして実施例80の化合物20mgを含有する瓶入り凍結乾燥粉末を、投与時に適量の生理食塩水に溶解し、注射液として用いる。

30 【0122】次に本発明化合物の薬理試験及び急性毒性試験について記載する。

〔試験例1〕エタノールによる急性胃粘膜損傷に対する抑制作用

24時間絶食したSD系雄性ラット(7週令、1群5~7匹)を用い、カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5%水溶液に懸濁した被験化合物30mg/kgを経口投与した。対照群には、カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5%水溶液のみを投与した。30分後に体重100g当りエタノール0.5mlを経口投与して胃粘膜損傷を引き起こした。1時間後にラットを放血致死させ、胃を摘出し1%ホルマリンで固定した。固定後、大弯部にそって切開し、胃粘膜損傷の長さを実体顕微鏡下で測定し、1匹当りの総和を潰瘍係数(mm)とした。対照群の潰瘍係数と被験化合物群の潰瘍係数から抑制率(%)を求め、その結果を表14に示した。

【0123】

【表14】

43		44	
実施例	抑制率 (%)	実施例	抑制率 (%)
22	88	86	85
61	86	87	76
62	80	91	97
79	79	98	74
80	92	99	73
81	96	オメブラゾール	90
82	82		

【0124】〔試験例2〕 胃酸分泌抑制作用

24時間絶食したSD系雄性ラット（7週令、1群5～7匹）を用い、ジエチルエーテル麻酔下に開腹して幽門部を結紮し、直ちにカルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5%水溶液に懸濁した被験化合物100mg/kgを十二指腸内に投与した。対照群には、カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5%水溶液のみを投与した。次いで開腹部を縫合し、絶食絶水下で4時間放置*

*した後、ラットを過量のジエチルエーテルで致死させ、胃内に貯留した胃液を採取した。胃液量を測定した後、酸濃度を中和滴定法により測定し、胃酸分泌量を算出した。次いで対照群の胃酸分泌量と被験化合物群の胃酸分泌量から抑制率(%)を求め、その結果を表15に示した。

【0125】

【表15】

実施例	抑制率 (%)	実施例	抑制率 (%)
63	68	92	70
66	83	95	78
79	65	98	58
87	81	99	44
88	76	102	79
89	68	シメチジン	66
91	95		

【0126】〔試験例3〕 $H^+ / K^+ - ATPase$ 活性阻害作用(1) $H^+ / K^+ - ATPase$ の調製

イヌの新鮮な胃底腺部よりサッコマニ (Saccomani) らの方法 [Biochem. and Biophys. Acta, 464, 313 (1977)] の変法に従い調製した。

(2) $H^+ / K^+ - ATPase$ 活性の測定

ジメチルスルホキシドに溶解した種々の濃度の被験化合物、 $H^+ / K^+ - ATPase$ 、20 μ g蛋白質/ml、70mM Tris-HCl (pH8.6)、10mM KCl 及び5mM $MgCl_2$ を37℃で60分間インキ※

※ュベートした。次にATPでATPase反応を開始し、20分後、反応を停止させ、放出されたリン酸をフィスケとスバロウ (Fiske and Subbarow) の方法 [J. Biol. Chem., 66, 375 (1925)] に準じて測定した。阻害効果は、被験化合物を含まない対照群の測定値から被験化合物群の測定値を引いた差の対照群の測定値に対する百分率で求めた。その結果から各被験化合物の $H^+ / K^+ - ATPase$ に対する50%阻害濃度 (IC50) を求め表16に示した。

【0127】

【表16】

45		46	
実施例	IC ₅₀ (M)	実施例	IC ₅₀ (M)
64	2.3×10^{-5}	97	1.3×10^{-5}
66	1.7×10^{-5}	98	1.6×10^{-5}
80	1.6×10^{-5}	99	1.0×10^{-5}
85	2.1×10^{-5}	109	2.3×10^{-5}
87	2.5×10^{-5}	オメプラゾール	5.0×10^{-5}
92	9.4×10^{-6}		

【0128】〔試験例4〕 急性毒性試験

体重25～30gのddY系雄性マウス（1群5匹）及び体重220～250gのSD系雄性ラット（1群5匹）に、カルボキシメチルセルロースナトリウムの5%水溶液に懸濁した実施例87、91、98及び99の化合物、各500mg/kgをそれぞれ腹腔内投与し、7日間観察した。その結果、いずれの群についても死亡例は認められなかった。

*【0129】〔発明の効果〕上記試験例により本発明化合物〔1〕及び薬理学的に許容されるその塩は、優れた胃粘膜保護作用、胃酸分泌抑制作用及びH⁺/K⁺-ATPase活性阻害作用を有し、しかも低毒性であることが明らかとなった。したがって本発明によれば、攻撃因子の抑制作用と防御因子の増強作用を併せ持つ抗消化性潰瘍剤を提供でき、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療又は予防に有用である。

* 20

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

C07D 209:00
239:00)(C07D 405/12
239:00
307:00)(C07D 409/12
239:00
333:00)

(72)発明者 木村 伊佐美

滋賀県蒲生郡竜王町山面35番334号

(72)発明者 神谷 明美

滋賀県野洲郡野洲町大字大篠原字石塚1823
番1号

(72)発明者 片岡 美紀子

滋賀県草津市馬場町1060番6-403号

(72)発明者 佐藤 誠

滋賀県守山市播磨田町166番40号